

JP1997030966A

1997-2-4

**Bibliographic Fields**

**Document Identity**

(19)【発行国】

日本国特許庁(JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報(A)

(11)【公開番号】

特開平9-30966

(43)【公開日】

平成9年(1997)2月4日

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 9- 30966

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1997 (1997) February 4\*

**Public Availability**

(43)【公開日】

平成9年(1997)2月4日

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1997 (1997) February 4\*

**Technical**

(54)【発明の名称】

眼科用新規製剤

(51)【国際特許分類第 6 版】

A61K 31/365 ABC

ABE

ABF

ABL

9/06

9/08

31/165

31/43

31/47

31/545

31/65

31/71

45/00 ADZ

47/02

47/10

47/12

47/14

47/16

(54) [Title of Invention]

NOVEL FORMULATION FOR OPHTHAMOLOGY

(51) [International Patent Classification, 6th Edition]

A61K 31/365 ABC

ABE

ABF

ABL

9/06

9/08

31/165

31/43

31/47

31/545

31/65

31/71

45/00 ADZ

47/02

47/10

47/12

47/14

47/16

**JP1997030966A**

**1997-2-4**

47/18  
47/38  
C07D307/88  
//(A61K 31/365  
45:00 )  
(A61K 31/365  
31:71 )  
【FI】  
A61K 31/365 ABC  
ABE  
ABF  
ABL  
9/06 V  
9/08 V  
31/165  
31/43  
31/47  
31/545  
31/65  
31/71  
45/00 ADZ  
47/02 K  
Z  
47/10 K  
47/12 K  
Z  
47/14 K  
47/16 K  
47/18 K  
47/38 F  
C07D307/88  
【請求項の数】  
7  
【出願形態】  
書面

47/18  
47/38  
C07D307/88  
// (A61K 31 /365  
45:00 )  
(A61K 3131 65  
31:71 31  
[FI]  
A61K 31/365 ABC  
ABE  
ABF  
ABL  
9/06 V  
9/08 V  
31/165  
31/43  
31/47  
31/545  
31/65  
31/71  
45/00 ADZ  
47/02 K  
Z  
47/10 K  
47/12 K  
Z  
47/14 K  
47/16 K  
47/18 K  
47/38 F  
C07D307/88  
[Number of Claims]  
7  
[Form of Application]  
document

**JP1997030966A**

**1997-2-4**

**【全頁数】**

[Number of Pages in Document]

6

6

**Filing**

**【審査請求】**

[Request for Examination]

未請求

Unrequested

**(21)【出願番号】**

(21) [Application Number]

特願平7-216433

Japan Patent Application Hei 7- 216433

**(22)【出願日】**

(22) [Application Date]

平成7年(1995)7月24日

1995 (1995) July 24\*

**Parties**

**Applicants**

**(71)【出願人】**

(71) [Applicant]

**【識別番号】**

[Identification Number]

595122257

595122257

**【氏名又は名称】**

[Name]

田村 學造

TAMURA \*\*

**【住所又は居所】**

[Address]

東京都大田区山王2丁目17番12号

Tokyo Ota-ku Sanno 2-Chome 17\*12\*

**Inventors**

**(72)【発明者】**

(72) [Inventor]

**【氏名】**

[Name]

田村 學造

Tamura \*\*

**【住所又は居所】**

[Address]

東京都大田区山王2丁目17番12号

Tokyo Ota-ku Sanno 2-Chome 17\*12\*

**(72)【発明者】**

(72) [Inventor]

**【氏名】**

[Name]

安藤 邦雄

Ando Kunio

**【住所又は居所】**

[Address]

川崎市高津区下作延1877-26番地

Kawasaki City Takatsu-ku \*\*\*1877- 26address

**(72)【発明者】**

(72) [Inventor]

**【氏名】**

[Name]

細川 知良

Hosokawa Tomoyoshi

**【住所又は居所】**

[Address]

横浜市港北区菊名6丁目10番18号

Yokohama City Kohoku-ku Kikuna 6-Chome 10\*18\*

**(72)【発明者】**

(72) [Inventor]

## 【氏名】

金子 有太郎

## 【住所又は居所】

東京都文京区本郷1丁目29-8-409

## Abstract

## (57)【要約】

## 【目的】

世界で最初に免疫抑制剤を有効成分とする眼疾患治療薬を提供すること。

この目的にかなう免疫抑制剤としてミコフェノール酸を選択した。

## 【構成】

ミコフェノール酸およびその誘導体を本発明の点眼剤あるいは眼軟膏として製剤化すると、有効物質であるミコフェノール酸に角膜上皮を通して角膜内に吸収せしめることができる。

したがって、角膜移植における拒絶反応を抑制したり、自己免疫に由来する難治の炎症性眼疾患およびアレルギー性結膜炎に対し優れた治療効果を発揮する。

## Claims

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ミコフェノール酸ないしはその誘導体を必須の有効物質とし、抗菌剤、防腐剤、緩衝剤および粘稠化剤などから選ばれた一つないし一つ以上を構成成分とする新規点眼剤および眼軟膏の製法

## 【請求項 2】

## 【請求項 1】

におけるミコフェノール酸誘導体とは、その分子内のフェノール性水酸基および側鎖カルボン酸の水素のいずれか一方、ないし、双方が、他の基により置換された化合物をさす。

## 【請求項 3】

## 【請求項 1】

における抗菌剤が、βラクタム系抗生物質、テトラサイクリン系抗生物質、アミノ配糖体系抗生物質、マクロライド系抗生物質、クロラムフェニコール、ニューキノロン系抗菌剤などから選ばれた一つないし一つ以上であることを特徴とする新規点眼剤および眼軟膏の製法。

## [Name]

KANEKO \*Taro

## [Address]

Tokyo Bunkyo-ku Hongo 1-Chome 29- 8- 409

## (57) [Abstract ]

## [Objective ]

Offer ophthalmic disease treatment drug which designates immunosuppressant as active ingredient first with the world .

mycophenolic acid was selected as immunosuppressant which serves to this objective .

## [Constitution ]

When formulating it does mycophenolic acid and its derivative as eyedrop or the eye ointment of this invention , passing corneal epithelium in mycophenolic acid which is a effective substance ,it is possible to absorb inside cornea .

Therefore, remedial effect which is superior vis-a-vis difficult Osamu's who controls rejection reaction in cornea transplant , derives in autoimmunity inflammatory ophthalmic disease and allergic conjunctivitis is shown.

## [Claim (s )]

## [Claim 1 ]

TRANSLATION STALLED mycophenolic acid its derivative effective substance antibacterial , antiseptic , buffer viscous agent one one or more ingredient novel eyedrop eye ointment production method

## [Claim 2 ]

## [Claim 1 ]

mycophenolic acid derivative in, phenolic hydroxy group of intramolecular and any one , of hydrogen of the side chain carboxylic acid or, both parties, point to compound which is substituted by the other group .

## [Claim 3 ]

## [Claim 1 ]

antibacterial in, production method . of novel eyedrop and eye ointment which designates that it is a one or a one or more which is chosen from the; β lactam antibiotic , tetracycline antibiotic , amino glycoside antibiotic , macrolide antibiotic , chloramphenicol , new quinolone antibacterial etc as feature

## 【請求項 4】

## 【請求項 1】

における防腐剤が、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、パラオキシ安息香酸の低級アルコールエステル類、クロロブタノール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸、ホウ酸、ラクトフェリン、リゾチームなどから選択された 1 種類ないしそれ以上を含有することと特徴とする新規点眼剤の製法

## 【請求項 5】

## 【請求項 1】

における緩衝剤としてミコフェノール酸塩、ホウ酸塩、磷酸塩、酢酸塩およびトリエタノールアミン塩、チエチルアミノエタノール塩などから選択された 1 種類ないしそれ以上を含有することと特徴とする新規点眼剤の製法

## 【請求項 6】

## 【請求項 1】

における粘稠化剤としてポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースから選択された 1 種類ないしそれ以上を含有することと特徴とする新規点眼剤の製法

## 【請求項 7】

ミコフェノール酸ないしはその誘導体を精製ラノリンないし流動パラフィンと研和し、さらに白色ワセリン、プラスチックベースなどの軟膏基剤と研和することと特徴とする新規眼軟膏の製法

## Specification

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は新規点眼薬の製法にかかわる。

さらに詳細には角膜移植のように同種移植に対する拒絶反応、自己免疫ないしはアレルギーなど免疫関与の炎症性眼疾患を治療ないし予防する点眼薬および眼軟膏の製法に関する。

## 【産業上の利用分野】

## 【0002】

## [Claim 4]

## [Claim 1]

antiseptic in, production method of novel eyedrop which designates 1 kind which is selected from lower alcohol esters, chlorobutanol, phenethyl alcohol, sodium dehydroacetate, sorbic acid, boric acid, lactoferrin, lysozyme etc of benzalkonium chloride, benzethonium chloride, chlorhexidine gluconate, p-hydroxybenzoic acid or that it contains above that as feature

## [Claim 5]

## [Claim 1]

production method of novel eyedrop which designates 1 kind which is selected from mycophenolic acid salt, borate, phosphate, acetate and triethanolamine salt, [jichiruminoetanoru] salt etc as buffer in or that it contains above that as feature

## [Claim 6]

## [Claim 1]

production method of novel eyedrop which designates 1 kind which is selected from poly vinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, carboxyvinyl polymer, methylcellulose, carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose as viscous conversion agent in or that it contains above that as feature

## [Claim 7]

production method of novel eye ointment which designates that mycophenolic acid or purified lanolin or flow Rosa (rose) fin and research harmony it does its derivative, furthermore white vaseline, Plastibase or other ointment base and research harmony it does as feature

## [Description of the Invention]

## [0001]

this invention relates to production method of novel instillation medicine.

Furthermore in detail like cornea transplant rejection reaction, autoimmunity for allograft or the inflammatory ophthalmic disease of immunity participation such as allergy treatment or it regards the instillation medicine and production method of eye ointment which prevention are done.

## [Field of Industrial Application]

## [0002]

近年、人工の老齢化と生活環境の変化にともない自己免疫ないしアレルギーが関与すると考えられる炎症性眼疾患が増加傾向にある。

眼は身体のなかで免疫系が異物をもつとも認識し難い組織と言われている、眼以外の組織に移植した場合、免疫的に容易に拒絶される同種ガン組織を眼房内に移植すると、生着させ増殖させることができることは昔から知られていた。

したがって、ヒト角膜移植は同種移植である腎移植のように集中的な免疫抑制剤投与を行わなくても、成功率は非常に高く約 7 割とされている。

一方、拒絶される残りの 3 割のなかの 80%も、適切な免疫抑制剤を用いて拒絶反応を抑制することにより生着させることが可能と思われるが、使用できる免疫抑制剤は限定されていることに加え、腎移植には優れた免疫抑制効果を発揮するこれらの薬剤も、眼球に移植された同種移植片である角膜までには効力が及び難いのが現状である。

後述するように、ミコフェノール酸は点眼すると角膜上皮細胞から吸収され容易に角膜内に移行するので、眼球における免疫反応を効果的に抑制できる。

したがって、本発明にかかわる新規点眼剤が臨床的に適用できる分野の一つは角膜移植である。

[0003]

さらに自己免疫疾患とみなされているベーチェット病、シェーグレン症候群などの難病は、眼のぶどう膜に炎症をおこさせ、最終的に患者を失明させることが多い。

これらの難病は自己リンパ球がぶどう膜を攻撃することにより誘発される炎症なので、全身的ないし局所的にリンパ球のはたらきをおさえる免疫抑制療法は必須である。

ミコフェノール酸は自己抗原を攻撃するリンパ球のはたらきを抑えることがわかっているので、本発明の製剤がかかわるいま一つの分野は、上記のような失明にいたる難治性眼疾患を治療・予防する新規点眼剤および眼軟膏を提供することにある。

inflammatory ophthalmic disease which is thought that autoimmunity or allergy participates recently, attendant upon artificial older conversion and change of living environment is a increase tendency .

As for eye being called tissue where immune system is most difficult to recognize foreign matter in body , when transplant it does in tissue other than eye, when transplant it does same kind cancer tissue which rejection is done immunity easily in eye Fusauchi, raw doing to wear, as for being able to multiply it was known from former times.

Therefore, as for human cornea transplant like kidney transplant which is a allograft not doing immunosuppressant dosage which is intensive, success rate to be high approximately 70% is done in unusual .

On one hand, it is thought that it is possible to wear raw by controlling rejection reaction 80% in remaining 3 tenths which rejection are done and making use of appropriate immunosuppressant , but as for immunosuppressant which can be used in addition to being limited, in kidney transplant these drug which show immunosuppression effect which is superior, In eye is effectiveness and being difficult present state to cornea which is a allograft piece which transplant is done.

As mentioned later, mycophenolic acid when eyedrop it does, to be absorbed from corneal epithelium cell , because it moves into cornea easily, immune reaction in eye can be controlled in effective .

Therefore, one of field which can apply to clinical the novel eyedrop which relates to this invention is cornea transplant .

[0003]

Furthermore Behcet's disease , Hsieh grain symptom \* or other intractable disease which is regarded autoimmune disease makes inflammation uvea of eye cause, is many a thing which the finally patient blindness is done.

As for these intractable disease because it is a inflammation which is induced self lymphocyte by attack doing uvea , immunosuppression therapeutic method which holds down function of lymphocyte to generalized or localized is necessary.

Because as for mycophenolic acid it understands, that function of lymphocyte which self antigen attack is done is held down field of the current one where formulation of this invention relates as description above is to offer novel ophthalmic solution and eye ointment which refractory ophthalmic disease which reaches to blindness treatment and prevention are done.

[0004]

戦後 50 年、日本人の生活環境は激変した。

栄養の改善および衛生思想の普及にともない、感染症が大きく減少し、体位が著しく向上した反面、新たに激増したのはアトピー性皮膚炎、慢性気管支喘息、花粉症およびアレルギー性結膜炎などに代表される免疫が関与する一連の疾患である。

ミコフェノール酸は上記のアレルギーを抑制するので、本発明の目的の一つは、アレルギーが関与する炎症性眼疾患であるアレルギー性結膜炎を治療・予防する新規点眼剤および眼軟膏を提供することにある。

[従来の技術]

[0006]

眼球における炎症反応を抑制するため実用化されている薬物は、ステロイド系と非ステロイド系抗炎症薬に分かれるが、いずれも大きな問題をかかえている。

ステロイド系点眼剤は消炎作用が非常に強力な反面、重篤な副作用が多発することが欠点であり、副作用として感染症の増悪、感染症誘発、創傷治癒の遅延、白内障、緑内障、下垂体、副腎系機能抑制などが起こる。

また。

投薬を中止すると投薬前より炎症が増悪するリバウンド現象が起こることも大きな欠点である。

[0007]

非ステロイド系抗炎症剤は、ステロイドほど多彩で重篤な副作用はないが、効力が物足りないことが大きな欠点である。

これらはプロスタグランジン産生を抑制することで消炎作用を発揮する。

したがって、炎症性疾患誘発の引き金をひくリンパ球のはたらきを抑制しないので、対症療法にとどまり根本的な治療につながらないことも欠点である。

[0008]

これから開発されると予想される眼疾患治療剤は、シクロスポリン A およびタクロリムスのような特異的に T リンパ球機能を抑制する免疫抑制剤を有効成分とする製剤である。

[0004]

After war 50 years, living environment of Japanese person changed suddenly.

Attendant upon improvement of nutrition and spread of hygiene idea, while infection decreased largely, physical condition improved considerably, fact that it increases anew is consecutive disorder where immunity which is represented in endogenous eczema, chronic bronchial asthma, pollen allergy and allergic conjunctivitis etc participates.

Because mycophenolic acid controls above-mentioned allergy, one of the objective of this invention is to offer novel ophthalmic solution and eye ointment which allergic conjunctivitis which is a inflammatory ophthalmic disease where allergy participates treatment and prevention are done.

[Prior Art]

[0006]

In order to control inflammation reaction in eye drug which is utilized divides into steroid system and nonsteroidal anti-inflammatory drug, but in each case large problem is held.

As for steroid eyedrop while antiinflammatory action in unusual strong, the fact that severe side effect occurs frequently being deficiency, increase badness of infection, infection inducement and delay, cataracts, glaucoma, pituitary gland, adrenal function inhibition etc of the wound healing happen as side effect.

In addition.

When medication is discontinued, inflammation is deficiency whose also it is large rebound phenomenon which increase badness is done to happen from before medication.

[0007]

As for nonsteroid antiinflammation agent, about steroid being colorful, there is not a severe side effect. It is a deficiency whose it is large for effectiveness to be unsatisfactory.

These show antiinflammatory action by fact that prostaglandin production is controled.

Therefore, because function of lymphocyte which pulls trigger of inflammatory disease inducement is not controled, also fact that it is restricted to symptomatic therapy and is not connected to fundamental treatment is deficiency.

[0008]

ophthalmic disease therapeutic agent which is expected that it is developed from now on, is the formulation which designates immunosuppresant which controls T lymphocyte function in the specific like ciclosporin A and tacrolimus as active ingredient.

しかし、これら免疫抑制剤を有効成分とする眼科用薬剤は、製剤面、薬物動態、および臨床的な有効性の面で克服しなければならない多くの難点がある。

製剤面からみると、両者は水に溶解せず、実用化できる剤形は眼軟膏に限定されるものと思われる。

さらに、シクロスポリン A を例にとると、溶解できる有機溶媒は、低分子で沸点が低いエタノール、アセトンなどに限られるので、保存する際に溶解剤の揮発によるシクロスポリン A 析出は避けられず、安定な点眼剤ないし眼軟膏を処方することは非常に難しい。

また、製剤的な難点をクリアーしたところで、これらは分子量が千を越える大分子であって、製剤に含まれる有効物質が角膜の粘膜上皮細胞を透過して炎症部位に到達し、消炎作用を発揮できる保証はないのである。

さらに効力面からみると、これらの薬剤は自己抗原を異物と認識する T リンパ球の出現を抑制するだけなので、自己抗原を異物として攻撃する T リンパ球が分裂増殖した後の慢性化した炎症性眼疾患に効果が乏しいであろうと推定される。

#### 【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明者らはミコフェノール酸に関する論文を最初に発表した 1968 年以前から本物質の物理化学的性質、生物活性、臨床的な薬効などについて詳細に研究してきた。

それらの一端は、例えば、メルク・インデックス第 11 版、998 ページに記載されている通りである。

一方、点眼剤の分野でもステロイド以外の免疫抑制剤は、臨床医家によりかねてから要望されていた。

これらの知見から本発明者らはミコフェノール酸が点眼用の免疫抑制剤として優れた属性を持っていることを確信し、製剤の処方を研究し、さらに完成した製剤を用いて一連の動物実験を行ってきた。

#### 【課題を解決するための手段】

active ingredient .

But, formulation aspect, you must overcome ophthalmic agent which designates these immunosuppressant as active ingredient, in aspect of pharmacodynamics, and clinical effectiveness, there are many difficulty .

When you see from formulation aspect, it does not melt both in the water, formulation which can be utilized is thought as thing which is limited in eye ointment .

Furthermore, when ciclosporin A is taken as example, because organic solvent which can be melted is limited to ethanol, acetone etc where boiling point is low with low molecular weight, when retaining, ciclosporin A precipitation is not avoided with volatilization of dissolver, thing which stable ophthalmic solution or eye ointment formulation is done is difficult to unusual .

In addition, formulational being a place where clear it does the difficulty, there is not guarantee that these with large molecule where molecular weight exceeds 1,000, effective substance which is included in formulation transmitting mucosa epithelial cell of cornea, can arrive in inflammation site, can show anti-inflammatory action .

Furthermore when you see from effectiveness aspect, these drug control appearance of T lymphocyte which self antigen foreign matter and is recognized because just, is, that, after T lymphocyte which attack is done separated multiplied it is presumed to chronic effect probably will be lacking in inflammatory ophthalmic disease which is converted with self antigen as the foreign matter .

#### 【Problems to be Solved by the Invention】

【0009】

It researched these inventors in detail from time before 1968 where the article regarding mycophenolic acid is announced first concerning physicochemical property, biological activity, clinical drug effect etc of this substance .

Those one end are, as for example Merck Ltd. \*index 11th edition, stated in 998 page .

On one hand, after combining immunosuppressant other than steroid, even with field of eyedrop depending upon clinical doctor house, it was demanded.

these inventors mycophenolic acid was convinced fact that it has attribute which is superior as immunosuppressant for eyedrop from these knowledge, researched formulation of formulation, did consecutive animal experiment furthermore making use of formulation which is completed.

#### 【Means to Solve the Problems】



[0010]

本発明者の目的はステロイドのように重篤な副作用がなく、角膜移植、失明にいたる難治性の自己免疫眼疾患およびアトピー患者に頻発するアレルギー性結膜炎などの治療に著効があり、剤形的にも安定な水溶性の点眼剤および効力持続性の眼軟膏を発明することにある。

この目的にとってミコフェノール酸がどれほど優れているかを以下に説明する。

[0011]

ミコフェノール酸についてまずあげられることは、製剤面での利便性である。

本物質は分子量が320の低分子であり、化学的に非常に安定である。

しかも、遊離酸は水に不溶、有機溶媒に可溶であり、そのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩および有機アミン塩は、逆に水に可溶、有機溶媒に不溶である。

水溶液あるいは有機溶媒で可溶化した液は製剤化しても安定である。

例えば、遊離ミコフェノール酸のゲルクリーム製剤は、非常に安定である。

ミコフェノール酸は遊離酸の状態ではほとんど水に溶けないが、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンあるいは有機アミンとの塩は、水に溶解するようになる。

例えば、遊離のミコフェノール酸を水に懸濁し5%苛性ソーダを少しづつ加えると、pH7.4で約6%までは水に溶ける。

トリエタノールアミン、チエチルアミノエタノールを加えて中和した場合も、pH8.0付近で5%以上が水に溶ける。

このような性質は点眼剤あるいは眼軟膏に好適である。

[0012]

点眼剤および眼軟膏は病巣に薬物を直接適用する一種のドラッグ・デリバリー・システムであり、全身投与の薬剤と比べ効力面および副作用面で多大の利点を有することは明かである。

どのような薬物であっても副作用を免れることはできないが、局所適用は薬物の持つマイナスの影響を比較的回避し易い。

また、局所適用剤は全身投与と比べ病巣に送り込む薬剤の量をコントロールすることが容易で、

[0010]

As for objective of this inventor like steroid there is not a severe side effect, there is a work effectiveness in autoimmunity ophthalmic disease of refractory which reaches to cornea transplant, blindness and allergic conjunctivitis or other treatment which occurs frequently in atopy patient, it is even formulation to invent eye ointment of stable water soluble eyedrop and effectiveness sustained.

You explain below mycophenolic acid which extent is superior for this objective.

[0011]

Fact that it is lifted first concerning mycophenolic acid is convenience in formulation aspect.

this substance molecular weight with low molecular weight of 320, in chemical is stability in unusual.

Furthermore, as for free acid in water in insoluble, organic solvent with the soluble, as for alkali metal salt, alkaline earth metal salt and organic amine salt, in water it is a insoluble conversely in soluble, organic solvent.

liquid which solubilizing is done formulating doing, is stability with aqueous solution or organic solvent.

gel cream formulation of for example separation mycophenolic acid is stability in unusual.

mycophenolic acid with state of free acid does not dissolve for most part in water. salt of alkali metal ion, alkaline earth metal ion or organic amine reaches point where it melts in water.

When for example free mycophenolic acid suspension is done in water and 5% caustic soda is added little by little, with pH 7.4 up to approximately 6% it dissolves in water.

When it neutralizes including triethanolamine, [triethanolaminoethanol], with pH 8.0 vicinity 5% or more dissolves in water.

property a this way is ideal in eyedrop or eye ointment.

[0012]

As for eyedrop and eye ointment with drug \*delivery \*system of one kind which applies drug to lesion directly, it is clear to possess the great benefit in effectiveness aspect and side effect aspect, in comparison with drug of systemic administration.

It is not possible to escape side effect with every kind of drug. topical application is easy to evade influence of minus which drug has relatively.

In addition, topical application agent being easy to control quantity of drug which is sent to lesion in comparison with

効力を持続的に発現させ易いことも大きな利点である。

局所投与が効力を発揮できる前提条件として、薬剤が適用された粘膜ないし皮膚から吸収され病巣に到達しなければならない。

ミコフェノール酸はイオンとして解離していない場合には脂溶性の低分子物質なので、粘膜ないし皮膚のような外表面から容易に吸収させることが可能である。

すなわち、身体の外表面から吸収させることができる点で、局所適用剤としての資格を備えている。

#### 【作用】

【0013】

ミコフェノール酸がマウスの抗体産生を強く抑制することは、既に1969年、本発明者の共同研究者であった鈴木らにより報告されていた(Mitsui Aand Suzuki S:J.Antibiotics 22:358-363,1969)。

一方、ミコフェノール酸が細胞性免疫を抑制することも、やはり共同研究者の一人である大杉により報告されていた(大杉義正ら:移植 7:257-259,1972)。

その作用機作はリンパ球が刺激を受けて増殖を開始する際に誘導されるイノシン酸脱水素酵素の特異的な阻害にあることも明らかにされている。

したがって、ミコフェノール酸は臓器移植の免疫抑制剤として実用化されているシクロスポリン A およびタクロリムスのようにTリンパ球が関与する免疫反応のみを抑制するだけでなく、Bリンパ球が関与する抗体産生をも強く抑制する点に大きな特徴が認められる。

さらに、ミコフェノール酸のTおよびBリンパ球の活性抑制は、いずれの場合であっても免疫反応連鎖のなかで比較的後期に属する反応を抑制しているらしい。

つまり、同種移植の場合では同種抗原を異物と認識したT細胞が増殖し、移植片に対して拒絶反応を開始してから投与したほうが、拒絶反応が始まらない前から投与するより移植片の生着延長効果が大きく、抗体産生を抑制する場合でも、B細胞が抗体産生を始めてから投与したほうが抑制効果が大きい。

ミコフェノール酸の詳細な免疫抑制作用については、その誘導体 RS-61443 を臓器移植の免疫

systemic administration revealing the effectiveness in continuous, is benefit whose also easy thing is large.

It must be absorbed from mucosa and or skin where drug is applied as presumed condition where topical administration can show effectiveness, must arrive in lesion.

Because mycophenolic acid when dissociated it has not done as ion is the lipid soluble low molecular weight substance, it is possible to absorb from outer surface like mucosa or the skin easily.

In point which can be absorbed from outer surface of namely, body, it has qualification as topical application agent.

#### [Working Principle]

【0013】

That mycophenolic acid controls antibody production of mouse strongly it was reported already 1969, by Suzuki and others which is a cooperative researcher of the this inventor (Mitsui Aand Suzuki S:Journal of Antibiotics (0021 - 8820) 22: 358 - 363 and 1969).

On one hand, that mycophenolic acid controls cellular immunity, it was reported after all by Osugi which is one person of cooperative researcher (Osugi Yoshimasa and others:transplant 7:257-259, 1972).

working principle lymphocyte receiving stimulus, when starting multiplication, being in specific inhibition of inosinic acid dehydrogenase which is induced is made clear.

Therefore, as for mycophenolic acid like ciclosporin A and tacrolimus which are utilized as immunosuppressant of organ transplant only immune reaction where T lymphocyte participates is controlled not only, it can recognize feature which is large to point which controls also antibody production where B lymphocyte participates strongly.

Furthermore, T of mycophenolic acid and activity suppression of B lymphocyte whichever relatively have controlled reaction which belongs to the post phase in immune reaction linkage, it seems.

In other words, with in case of allograft T cell which foreign matter recognizes same kind antigen to multiply, after starting rejection reaction, vis-a-vis implant rather than one which it prescribes prescribing, before rejection reaction does not start from, even with when raw wearing extended effect of implant is large, controls antibody production, One to which B cell prescribes antibody production from first time suppression effect is large.

Concerning detailed immunosuppression of mycophenolic acid, it is stated in review ([anaresu] \* off \* New York \*

抑制剤として開発したアリソンの総説(アナレス・オブ・ニューヨーク・アカデミー・サイエンス:第696巻、11-20 ページ、1993 年)に記載されている。

## 【0014】

本発明にあって眼球の免疫反応を抑制できる有効物質として使用できるのは、ミコフェノール酸およびその誘導体である。

本発明で用いられる誘導体はすべてが生体に取り込まれた際にミコフェノール酸を再生する化合物であって、その点からみると誘導体はすべてプロドラッグである。

ペニシリン、セファロスポリンなどの場合と異なり、前記の RS-61443 を含め誘導体そのものに免疫抑制作用があるわけではない。

## 【0015】

免疫が関与する眼疾患を治療する場合、有効物質が角膜に移行することが効力を発揮する上で決定的に重要である。

一般的に知られているように、ミコフェノール酸のような低分子化合物は、イオンとして解離している状態より非解離の分子状態で存在したほうが皮膚ないし粘膜からの吸収が良好である。

本発明による点眼剤を家兎の眼に点眼し、角膜内への移行を測定した。

その結果、すべてのミコフェノール酸分子が解離しイオン化している pH7.4 の溶液を点眼した場合でも、角膜上皮を通過し角膜内に確実に移行していることが判明した。

また、ドレーズの方法に準拠して 3%のミコフェノール酸を含む pH7.0 の水溶液 0.1ml を家兎に点眼し症状を観察したが、表 1 に示すように 188 時間にわたりなんらの異常も認められなかった。

したがって、ミコフェノール酸には急性に眼粘膜を傷害する作用はないと考えられる。

## 【0016】

表 1.ミコフェノール酸を点眼した家兎の症状

## 【0017】

本発明による局所適用剤は、種々な剤形で製品化することができる。

[akademii] \* Science :6th 9Vol.6 , 11-20page , 1993 ) of the Alison which developed its derivative RS-61443 as immunosuppressant of organ transplant .

## 【0014】

There being a this invention , fact that you can use as effective substance which can control immune reaction of eye is mycophenolic acid and its derivative .

As for derivative which is used with this invention when with compound which regeneration is done, you look at mycophenolic acid from point the occasion where everything is taken in to body as for derivative it is a [purodorakku] entirely.

Unlike penicilin , cephalosporin or other case, it is not case that it includes the aforementioned RS-61443 and is immunosuppression in derivative itself.

## 【0015】

When treatment it does ophthalmic disease where immunity participates, when it shows effectiveness that effective substance moves to cornea , it is important in deterministic .

In order to be known generally, as for low-molecular weight compound like mycophenolic acid , the one which exists with molecular of undissociated absorption from skin or mucosa is satisfactory from state which dissociated has been done as ion .

With this invention eyedrop eyedrop was done in eye of rabbit , movement to inside cornea was measured.

As a result, all mycophenolic acid molecule did dissociated and, corneal epithelium was passed even with when eyedrop it does solution of pH 7.4 which ionization has been done and having moved into cornea securely was ascertained.

In addition, conforming to method of Draize , eyedrop to do the aqueous solution 0.1 ml of pH 7.0 which includes 3% mycophenolic acid in rabbit you observed disease , but as shown in Table 1 , either abnormality of what was not recognized over 188 hours.

Therefore, as for action which damage does ophthalmic mucous membrane to the mycophenolic acid in acute it is thought that it is not.

## 【0016】

disease of rabbit which Table 1 .mycophenolic acid eyedrop is done

## 【0017】

With this invention topical application agent make product is possible with various formulation .

製剤中の有効物質濃度は、ミコフェノール酸として 0.05~4.0%の範囲内が望ましい。

点眼剤としてもっとも普遍的な剤形である液剤として製剤化が可能であることはもちろん、眼軟膏としての製剤化も可能である。

液剤は、中和して水に溶解した濃厚液、あるいは溶解補助剤により可溶化した濃厚液に、防腐剤、緩衝剤および粘稠化剤などを混合して調製する。

本発明の眼科用製剤が適用されるのは慢性的な眼疾患が多いので、防腐剤の添加は望ましくないことが多い。

その際には防腐剤を除外した処方の一回つかいきり型のユニット・ドーズ・タイプとして製剤化することもできる。

さらに、眼軟膏の場合にも、一般的な眼軟膏調製法により製剤化することができる。

また、本発明の点眼剤に感染症予防・治療の目的で種々の抗生物質を添加することも可能である。

このようにして調製した新規点眼剤および眼軟膏は、保存安定性に優れ、移植角膜の拒絶反応抑制、免疫が関与する炎症性眼疾患の治療および予防に有用である。

以下に実施例を示すが、本特許がこれらの実施例になんら拘束されるものでないことは言うまでもない。

#### 【実施例 1】

【0018】

ミコフェノール酸 2g を 25cc の滅菌精製水に懸濁し、5% 苛性ソーダを少しずつ加えて完全に溶解した後、滅菌精製水で正確に 50cc とする。

このさいの最終 pH は 6.0-8.0 に調節する (A 液)。

一方、17.2g の食塩、パラオキシ安息香酸メチル 0.26g、パラオキシ安息香酸プロピル 0.14g を滅菌精製水 1000cc に溶解する (B 液)。

このように別々に調製した A 液 50cc と B 液 50cc を混合して点眼液とする。

この点眼液は弱酸であるミコフェノール酸を塩基の苛性ソーダで中和した水溶液なので緩衝作用があり、特に緩衝剤の添加は必要ない。

As for effective substance concentration in formulation, inside of 0.05 - 4.0% ranges is desirable as mycophenolic acid.

For formulating to be possible as liquid which is a universal formulation as the eyedrop most, of course formulating it is possible as eye ointment.

Neutralizing, mixing antiseptic, buffer and viscous conversion agent etc to concentrated liquid which solubilizing it does, with concentrated liquid, or solubilizer which it melts in water, it manufactures liquid.

Because as for formulation for ophthalmology of chronic disease is many, as for addition of antiseptic there is many a desirable thing.

At that case formulating it is possible also as unit \*dose \*type of one time using type of formulation which excludes antiseptic to do.

Furthermore, in case of eye ointment, formulating it is possible with the general eye ointment preparation method.

In addition, also it is possible in eyedrop of this invention to add the various antibiotic with objective of infection prevention and treatment.

novel eyedrop and eye ointment which it manufactures this way is superior in storage stability, it is useful in treatment and prevention of the inflammatory ophthalmic disease where rejection suppression, immunity of transplant cornea participates.

Working Example is shown below, but this patent as for without being something which what constraint is done until you say, is not in these Working Example.

#### [Working Example 1]

【0018】

Suspension it does mycophenolic acid 2g in sterile purified water of 25 cc., adds 5% caustic soda little by little and after melting completely, it makes 50 cc. precisely with sterile purified water.

this case 6.0 - you adjust final pH in 8.0 (Aliquid).

On one hand, salt, methyl p-hydroxybenzoate 0.26g, propyl p-hydroxybenzoate 0.14g of 17.2 g is melted in sterile purified water 1000cc. (Bliquid).

this way mixing Aliquid 50cc. and Bliquid 50cc. which are manufactured separately, it makes eyedrop liquid.

As for this eyedrop liquid because it is an aqueous solution which neutralizes mycophenolic acid which is a weak acid with caustic soda of strong base there is a buffering action, as for addition of especially buffer there is not a necessity.

## 【実施例 2】

【0019】

ホウ砂 19.11g を滅菌精製水に溶かし、全量を 500cc.とする(A 液)。

一方、B 液としてホウ酸 12.4g を滅菌精製水に溶かし、全量を 500cc.とする。

これとは別にミコフェノール酸 4 グラムを滅菌精製水に懸濁し滅菌精製水に溶かした 5%トリエタノールアミンを少しづつ添加して溶解させ、完全に溶解したら pH8.2 に修正して全量を 100cc.とした(C 液)。

A 液 35cc.、B 液 65cc.、C 液 100cc.を混合し、さらに 0.52g の食塩および 0.01g の塩化ベンザルコニウムを加えて溶解させ、孔径が 0.45 ミクロンのメンブレンフィルターを用いて除菌して点眼薬とする。

このようにして調製した点眼液は、ミコフェノール酸 2%を含み遮光して保存すれば、室温で長期にわたり安定である。

## 【実施例 3】

【0020】

眼軟膏 I の調製法は次の通りである。

平均粒径が 2.5 ミクロンのミコフェノール酸エチルエステル微粉末 1.1g を少量の流動パラフィンとよく研和して泥状とした後、眼科用の白色ワセリン(商品名:プロペト)を少しづつ加えて練合し重量を 50g とする。

このようにして調製した眼軟膏は、遊離ミコフェノール酸として 1%を含有し、防腐剤の使用を避けなければならない患者の治療に有用である。

## 【実施例 4】

【0021】

眼軟膏 II の調製法は次の通りである。

実施例 2 における A 液 10cc.に精製ラノリン 10g を加え、十分に練り合わせた後、基剤として 80g の白色ワセリンを加えて研和して眼軟膏とする。

この製剤は 0.4%の遊離ミコフェノール酸を含み、防腐剤の使用を避けなければならない患者の治療に有用である。

## 【実施例 5】

## [Working Example 2]

【0019】

borax 19.11g is melted in sterile purified water , total amount is designated as 500 cc ., (Aliquid ).

On one hand, boric acid 12.4g is melted in sterile purified water as Bliquid , total amount is designated as 500 cc ..

Suspension it does mycophenolic acid 4gram separately from this in sterile purified water and little by little adding 5% triethanolamine which was melted in sterile purified water ,melting, when it melts completely, correcting in pH 8.2, itdesignated total amount as 100 cc ., (Cliquid ).

It mixes Aliquid 35cc ., Bliquid 65cc ., Cliquid 100cc ., melting furthermore including salt of 0.52 g and benzalkonium chloride of 0.01 g, hole diameter disinfection doing makinguse of membrane filter of 0.45 micron , it makes instillation medicine.

If eyedrop liquid which it manufactures this way, it includes the mycophenolic acid 2% and light blocking does and retains, it is a stability with room temperature over long period .

## [Working Example 3]

【0020】

preparation method of eye ointment I is as follows.

average particle diameter liquid paraffin of small quantity to be good research harmonydoing mycophenolic acid ethyl ester fine powder 1.1g of 2.5 micron , after making slush state , adding white vaseline (tradename : [puropeto] ) for opthamology little by little, kneading combination it does anddesignates weight as 50 g.

eye ointment which it manufactures this way contains 1% as theseparation mycophenolic acid and must avoid use of antiseptic it is useful in treatment of patient .

## [Working Example 4]

【0021】

preparation method of eye ointment II is as follows.

In Aliquid 10cc . in Working Example 2 it kneads in satisfactory including purified lanolin 10g,after adjusting, as base research harmony doing including the white vaseline of 80 g, it makes eye ointment .

this formulation including 0.4% separation mycophenolic acid , must avoid use of the antiseptic , it is useful in treatment of patient .

## [Working Example 5]

[0022]

眼軟膏 III の調製法は次の通りである。

ethyl

O- {N-(p-carboxyphenyl)-carbonyl}-mycophenolate  
の微粉末 1.6 グラムを少量の流動パラフィンとよく  
研和して泥状とした後、プラスチベースを少しずつ  
加えて練合し重量を 100g とする。

このようにして調製した眼軟膏は、遊離ミコフェ  
ノール酸として 1% を含有し、効力持続性の眼軟  
膏として有用である。

[実施例 6]

[0023]

ミコフェノール酸

5 g

硫酸ゲンタマイシン

1 g

硫酸亜鉛

3 g

ホウ酸

20 g

食塩

4.8 g

ウイキョウ油

2 c c .

滅菌精製水

適量

全量

1000 c c .

[0022]

preparation method of eye ointment III is as follows.

ethyl O- {N- (p- carboxyphenyl ) -carbonyl }

-mycophenolate liquid paraffin of small quantity to be  
goodresearch harmony doing fine powder 1.6gram , after  
making slush state , adding the Plastibase little by little,  
kneading combination it does and designates weight as 100  
g.

eye ointment which it manufactures this way contains 1% as  
these separation mycophenolic acid , it is useful as eye ointment  
of effectiveness sustained .

[Working Example 6 ]

[0023]

## 実施例 1

に従って調製した 5%ミコフェノール酸水溶液 (pH6.5)にその他の成分を加え、全量を 1000cc.として孔径 0.45 ミクロンのミリポア・フィルターで濾過し、点眼剤とした。

## 【実施例 7】

【0024】

粘稠化剤を添加した点眼用液剤は、眼軟膏ほどでないがある程度効力が持続する特徴がある。

粘稠化剤としてメチルセルロースを選び、その 3g を沸騰した滅菌精製水約 200cc.に浸漬し、かき混ぜて分散させた後、食塩 5.4g、塩化ベンゼトニウム 0.2g を溶かした滅菌精製水約 200cc.を加えてしばらく放冷する。

室温まで冷えたら、滅菌精製水を加えて正確に 500cc.とする(A 液)。

これとは別にミコフェノール酸 20 グラムを約 300cc.の滅菌精製水に懸濁し、5%苛性ソーダを少しずつ加えて溶解し、pH7.4 に調節す

## Working Example 1

Following, in 5% mycophenolic acid aqueous solution (pH 6.5 ) which it manufactures it filtered with the Millipore \*filter of hole diameter 0.45micron including other component , with total amount as 1000 cc ., made eyedrop .

## [Working Example 7 ]

[0024]

liquid for eyedrop which adds viscous conversion agent is not about eye ointment , but certain extent effectiveness is a feature which persistent is done.

It chooses methylcellulose as viscous conversion agent , boiling are done, it soaks 3 g in sterile purified water approximately 200 cc . which stirs and after dispersing, it cools for a while including sterile purified water approximately 200 cc . which melted salt 5.4g, benzethonium chloride 0.2g.

When it becomes cold to room temperature , it makes 500 cc . precisely, including sterile purified water (A liquid ) .

Suspension it does mycophenolic acid 20gram separately from this in sterile purified water of approximately 300 cc ., adds 5% caustic soda little by little and melts, adjusts in pH 7.4

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**